

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der Schering AG
Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

Beziehungen zwischen Glucosetoleranz, Insulin und
Human Placental Lactogen (HPL) in der Schwangerschaft

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt

von

Peter von Velsen
aus Schlawa

1973

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der Schering AG
Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

Beziehungen zwischen Glucosetoleranz, Insulin und
Human Placental Lactogen (HPL) in der Schwangerschaft

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt

von

Peter von Velsen
aus Schlawa



Referent: Prof. Dr. med. Gerhard Laudahn

Korreferent: Prof. Dr. von Bruchhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

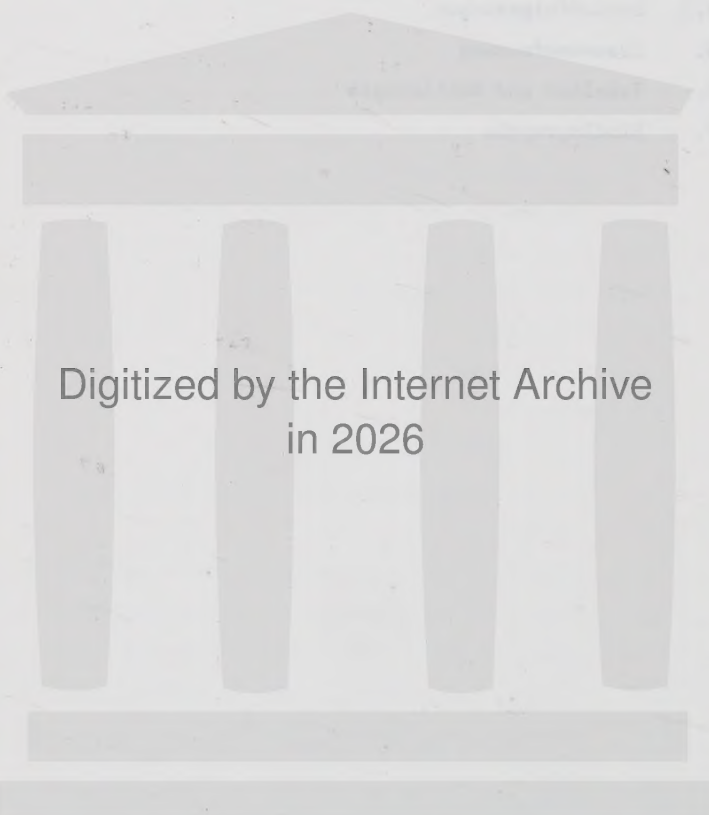
Promoviert am: 19.12.1973

G l i e d e r u n g

=====

1. Einleitung
- 1.1 Kohlenhydrattoleranz in der Schwangerschaft
- 1.2 Fragestellung
2. Methodik
- 2.1 Krankengut
- 2.2 Primärscreening
- 2.2.1 Untersuchungsgang
- 2.2.2 Vorläufige Kollektivbildung
- 2.3 Sekundärscreening
- 2.4 Bestimmungsmethoden
- 2.4.1 Harnzucker
- 2.4.2 Blutzucker
- 2.4.3 Insulin
- 2.4.4 Human Placental Lactogen
- 2.5 Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse
3. Ergebnisse
- 3.1 Kollektivbildungen aus dem Primär- und Sekundärscreening
- 3.2 Vergleich der Glukosewerte der verschiedenen Kollektive
- 3.3 Vergleich der Insulinwerte der verschiedenen Kollektive
- 3.4 Vergleich der HPL-Werte der verschiedenen Kollektive
- 3.5 Vergleich der Glukose- und Insulinwerte bei Fällen, die postpartal eine Verschlechterung der Glukosetoleranz zeigten.
- 3.6 Vergleich der Glukose- und Insulinkurven des Kollektivs der Schwangerschaftsdiabetiker und der Fälle mit postpartal verschlechterter Glukosetoleranz.
4. Diskussion

- 4.1 Häufigkeit und Ausmaß der pathologischen Glukosetoleranz während der Schwangerschaft
- 4.2 Beziehungen zwischen Glukosetoleranz, Insulin und HPL während der Schwangerschaft
- 4.3 Schlußfolgerungen
5. Zusammenfassung
6. Tabellen und Abbildungen
7. Bibliographie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543105_0007

1. Einleitung

1.1 Kohlenhydrattoleranz in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kommt es relativ häufig zu einer Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz bis zum Auftreten eines ausgesprochenen Schwangerschaftsdiabetes (1, 2, 3, 16, 17). Die Ursachen dafür sind noch weitgehend ungeklärt. Gesichert ist, daß der Schwangerschaftsdiabetes nicht mit Insulinmangel einhergeht, denn durch eine Glucosebelastung und damit Stimulation der B-Zellen wird in der Regel eine Hyperinsulinaemie ausgelöst (2, 5, 6). Diese vermehrte Insulinsekretion ist noch nicht eindeutig geklärt. Da während der Schwangerschaft die Konzentration an freien Fettsäuren im Serum zunimmt (7), wäre an die Möglichkeit zu denken, daß der Schwangerschaftsdiabetes direkt oder indirekt mit dem Lipidstoffwechsel verbunden ist (5, 8). Dabei könnte das "Human Placental Lactogen" (HPL) eine besondere Rolle spielen.

Der zelluläre Bildungsort dieses Hormons, das wegen seiner Beziehungen zum hypophysären Wachstumshormon auch als "Human Chorionic Growth Hormone-Prolactin" bezeichnet wird, ist der Syncytiotrophoblast. Die Bildungsrate des HPL nimmt bis zum Ende der Gravidität ständig zu, wobei es fast vollständig in den mütterlichen Kreislauf sezerniert wird (44). Neben einer luteotropen Wirkung stimuliert HPL die Milchproduktion und das Wachstum der Mammæ. Ähnlich dem Wachstumshormon stimuliert HPL ferner die Lipolyse (9, 10) und könnte hierdurch als ursächlicher Faktor bei der Entwicklung des Schwangerschaftsdiabetes mitwirken.

Die Stimulierung der Lipolyse führt zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma. Dadurch kann eine Verschlechterung der Glukosetoleranz mit begleitender Hyperinsulinaemie ausgelöst werden (27). Die Verschlechterung der Glukose-Toleranz bei erhöhtem Spiegel von freien Fettsäuren ist bei anderen Diabetesformen bekannt (11, 12, 20). Der Mechanismus scheint durch die Beziehungen geklärt, wie sie im "Glukose-freie-Fettsäuren-Zyklus" von RANDLE und Mitarbeitern (13) beschrieben worden sind (siehe 4.1).

1.2 Fragestellung

Die Arbeit hat zum Ziel, Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Schwangeren vor und nach der Entbindung zu untersuchen. Darüberhinaus soll ein experimenteller Beitrag zu der Frage geliefert werden, ob dem HPL eine ursächliche Rolle für die Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz während der Schwangerschaft zugeschrieben werden kann.

Im einzelnen lautet die Fragestellung wie folgt:

- 1.2.1 Wie verhalten sich die Insulinwerte im Plasma von Schwangeren mit normaler und pathologischer Glukosetoleranz?
- 1.2.2 In welcher Weise ändern sich Blutzucker- und Insulinwerte unter Glukosebelastung nach der Entbindung?
- 1.2.3 Bestehen bei normalem und pathologischem Ausfall des oralen Glukosetoleranz-Tests Beziehungen zwischen den HPL- und Insulin-Spiegeln im Plasma?

2. Methodik

2.1 Krankengut

In die Untersuchungen wurden 1000 schwangere Frauen aus der Schwangeren-Beratung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses (Dir.Arzt: Prof. Dr. med. Friedrich Schopohl) aufgenommen. Die Reihenfolge der Einbeziehung der Frauen ergab sich aus ihrer zeitlichen Anmeldung in der Beratungsstelle. Einziges Ausschlusskriterium waren unter Insulintherapie stehende Diabetikerinnen.

Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv lag bei 27,5 Jahren (16 - 43 Jahre)

2.2 Primärscreening

2.2.1 Untersuchungsablauf

Die Datensammlung von allen in die Studie aufgenommenen Frauen erfolgte auf speziell angestertigten Fragebögen (Abb. 1).

Bei sämtlichen in die Untersuchung aufgenommenen Frauen wurde der Spontanurin auf Glukosegehalt untersucht. Anschließend erhielten die in die Studie aufgenommenen Schwangeren die Anweisung, sich 3 Tage vor der nächsten Vorstellung kohlenhydratreich zu ernähren, um falsche positive Resultate möglichst zu vermeiden (45). Zur näheren Unterrichtung der Schwangeren diente ein Merkblatt (Abb. 2). Bei der Wiedervorstellung wurde dann von dem 24^h-Sammelharn eine Probe zur Kontrolle des Zuckergehalts abgegeben.

Gleichzeitig wurde bei allen Probandinnen ein abgekürzter oraler Glukose-Toleranz-Test durchgeführt. Dazu erhielten die Schwangeren nüchtern 100 g Glukose in 300 ml Wasser gelöst per os. Nach einer Ruheperiode von 2 Stunden wurde eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt.

2.2.2 Vorläufige Kollektivbildung

Dem vorläufigen "Normalkollektiv" wurden alle Frauen zugeordnet, bei denen sich weder aus der Anamnese noch aus den Untersuchungsergebnissen (Harn- und Blutzucker) Hinweise für eine diabetische Stoffwechselerlage ergaben. Dabei wurde als Grenze für den 2-h-BZ-Wert nach oraler Glukosebelastung 130 mg % festgesetzt (24). Diese Kriterien trafen auf 656 Schwangere zu.

Als "Kollektiv der suspekten Fälle" wurden zunächst die restlichen 344 zusammengefaßt, da sich bei diesen aus den Untersuchungsergebnissen ein oder mehrere Anhaltspunkte für das Vorliegen einer gestörten Kohlenhydrattoleranz ergaben.

2.3 Sekundärscreening

Das Sekundärscreening konnte bei insgesamt 115 Frauen vollständig durchgeführt werden. Hierbei stammten 34 Schwangere aus dem vorläufigen "Normalkollektiv" und 81 aus dem "Kollektiv der suspekten Fälle". Von den 115 Schwangeren befanden sich

2 Frauen im 5. Schwangerschaftsmonat,				
13	"	"	5.	"
28	"	"	7.	"
45	"	"	8.	"
18	"	"	9.	" und
9	"	"	10.	"

Bei allen Probandinnen wurde diesmal ein kompletter oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Schwangeren erhielten wiederum 100 g Glukose/300 ml Wasser per os. Zur Erleichterung der Blutentnahmen wurde eine Verweilkanüle mittleren Kalibers in der punktierten Vene belassen und mittels Dauertropfinfusion von physiologischer Kochsalzlösung (Tropfgeschwindigkeit ca. 20 Tropfen/min) offengehalten. Während des Tests hielten die Schwangeren Bettruhe ein. Die Blutentnahmen erfolgten zu den Zeiten 0, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach dem Glukosetrunk.

Die Bewertung der Meßergebnisse erfolgte nach Kriterien (24, 25), die in Tabelle 1 zusammengefaßt sind. Eine Kurve wurde als suspekt bzw. als diabetisch angesehen, wenn mindestens 2 Werte des Limits erreicht oder überschritten wurden.

Nach Entnahme der für die Blutzucker-Bestimmung notwendigen Blutmenge wurde der Rest in eisgekühlte, heparinisierte Glasröhrchen gegeben und bis zum Ende der Untersuchung eisgekühlt aufbewahrt. Im Anschluß an die Untersuchung wurde das Blut zentrifugiert. Das so gewonnene Plasma wurde auf 10 verschiedene Plastikkuvetten von 1,5 ml Inhalt verteilt und bis zur Analyse tief gefroren

(minus 20°C). Die fraktionierte Aufteilung hatte zum Zweck, ein mehrmaliges Auftauen des Plasmas bei den einzelnen Untersuchungen und dadurch mögliche Analysefehler zu vermeiden.

2.4 Bestimmungsmethoden

2.4.1 Harnzucker

Der Harnzucker wurde semiquantitativ mittels Teststreifen (Clinistix^R, Merck) ermittelt. Es handelt sich dabei um Cellulosestreifen, die mit einer gepufferten Mischung von Glukose-Oxydase, Peroxydase und einem Chromogensystem imprägniert sind. In Gegenwart von Glukose-Oxydase und dem Sauerstoff der Luft wird Glukose zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxyd umgesetzt. Wasserstoffperoxyd verwandelt in Gegenwart von Peroxydase das Chromogensystem in einen violetten Farbstoff. Durch Vergleich mit einer Farbskala kann der Glukosegehalt der untersuchten Probe abgeschätzt werden.

2.4.2 Blutzucker

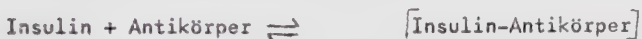
Der Blutzucker wurde mittels der o-Toluidin-Methode im Autoanalyzer (21) nach einer Modifikation von Schütz (22) bestimmt.

0,05 ml Venenblut werden in 1 ml Trichloressigsäure enteiweißt und auf 1:21 verdünnt. Nach Zentrifugieren wird der Überstand in den Probenbecher gefüllt. Nach Zugabe von o-Toluidinlösung in Eisessig bildet die Glukose beim Erhitzen einen grünen Farbstoff, der photometrisch bestimmt wird.

2.4.3 Insulin

Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins im Plasma erfolgte nach der Methode von HALES und RANDLE (23).

Das Prinzip dieser Methode (Abb. 3) basiert auf der Tatsache, daß im Plasma vorhandenes Insulin mit zugesetzten Antikörpern einen löslichen Komplex bildet:



Diese Reaktion steht im Gleichgewicht. Gibt man mit J^{125} markiertes Insulin hinzu, so verhalten sich die Antikörper gegenüber dem markierten Insulin genau wie gegenüber dem nichtmarkierten Insulin.



Ist in der zu untersuchenden Probe viel Insulin vorhanden, so binden die Antikörper entsprechend dem Mengenverhältnis von kaltem zu markiertem Insulin mehr kaltes Insulin und weniger markiertes Insulin. Ist in der zu untersuchenden Probe weniger oder kein Insulin vorhanden, so binden die Antikörper mehr markiertes Insulin.

Das von den Antikörpern gebundene Insulin wird durch Zugabe von Anti- γ -Globulin ausgefällt. Das freie Insulin wird vom gebundenen und präzipitierten Insulin-Antikörper-Komplex mittels Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes getrennt.

Die Radioaktivität des Präzipitates wird im Gamma-Counter gezählt. Anhand einer Eichkurve (Abb.4) wird die Radio-

aktivität der einzelnen Proben mit dem entsprechenden Insulingehalt korreliert. Für die Eichkurve wurde standardisiertes Human-Insulin der Fa. Amersham eingesetzt.

2.4.4 Human Placental Lactogen

Die radioimmunologische Bestimmung des HPL erfolgte analog der Insulinbestimmung ebenfalls nach der Doppelantikörper-Methode. Für die Aufstellung der Eichkurve wurde standardisiertes HPL der Fa. Sorin verwendet.

2.5 Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse

Innerhalb der einzelnen Meßreihen wurden die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$), die mittleren Fehler der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) sowie die Standardabweichungen (s) errechnet. Die Prüfung auf Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte erfolgte nach dem Student-Test (48). Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Kollektivbildungen aus dem Primär- und Sekundärscreening

In das Primärscreening kamen insgesamt 1000 Schwangere, die sich innerhalb der 16. bis 32. Schwangerschaftswoche befanden. Dabei ergeben sich bei 344 Schwangeren Hinweise für das Vorliegen einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels während bei 656 Schwangeren kein Anhalt dafür gefunden wurde.

Aus verschiedenen Gründen konnte von beiden Gruppen jeweils nur ein Teilkollektiv weiter untersucht werden (wie z.B. Desinteresse der betreuten Schwangeren, Wechsel zu einer anderen Klinik etc.).

So konnte das Sekundärscreening nur bei 81 Fällen aus dem als "suspekt" gekennzeichneten Primärkollektiv erfolgen. Vom vorläufigen "Normalkollektiv" waren es 34 Frauen die der gleichen Untersuchung unterzogen werden konnten. Dabei erfolgte die Auswahl hier so, daß die Vergleichsfälle in etwa nach Alter und Graviditätsmonat denjenigen Frauen entsprachen, die aus dem Kollektiv "Suspekter" zum Sekundärscreening kamen.

Nach dem Ergebnis des Sekundärscreenings erfolgte die endgültige Festlegung von Teilkollektiven mit normaler, suspekter und diabetischer Reaktion im oralen Glukosetoleranztest (OGTT).

Die Übersicht (Tabelle 2) zeigt, daß von den 34 im Sekundärscreening nachuntersuchten Schwangeren des primären "Normalkollektivs" insgesamt 23 weiterhin als "normal" klassifiziert werden konnten, während sich bei 4 Schwangeren verdächtige und 2 Schwangeren eindeutig diabetische Reaktionen ergaben. Bei den 81 nachuntersuchten Frauen aus dem Primärkollektiv der "Suspekten" war das entsprechende Verhältnis jetzt 48/18/15.

Bemerkenswert ist demgemäß, daß von den nach dem Primärscreening ursprünglich 34 "Normalfällen" aufgrund des Ergebnisses des Sekundärscreening 2 Schwangere in die diabetische und 4 in die suspekte Gruppe übernommen werden mußten. Andererseits konnten von den 81 nach dem Primärscreening ursprünglich als suspekt eingeteilten Fälle 48 in das Normalkollektiv eingegliedert werden, während nur 15 diabetisch und 18 suspekt waren.

Zusammengefaßt ergab somit das Sekundärscreening bei 115 Schwangeren bei 76 eine normale Glukosetoleranzkurve, bei 22 war der Kurvenverlauf suspekt und bei 17 Schwangeren eindeutig im diabetischen Bereich.

3.2 Vergleich der Glukosewerte der verschiedenen Kollektive untereinander sowie prae- und postpartal.

In Tabelle 3 und Abbildung 5 sind die Glukosewerte der einzelnen Kollektive prae- und postpartal dargestellt. Die in diesen und den folgenden Tabellen und Abbildungen angegebenen Fallzahlen sind teilweise niedriger als die

in Abschnitt 3.1 aufgeführten Zahlen für die Teilkollektive aus dem Sekundärscreening. Dieser Unterschied erklärt sich aus der Tatsache, daß - aus den schon weiter oben angegebenen Gründen - nicht bei allen Frauen postpartal der orale Glukosetoleranztest sowie die Insulin- und HPL-Bestimmungen durchgeführt werden konnten. Eine komplette prae- und postpartale Untersuchung war nur bei 50 von 76 Frauen aus dem Teilkollektiv der "Suspekten" möglich. Dagegen gelang es, alle 17 praepartal diabetischen Frauen auch postpartal zu untersuchen.

Im Kollektiv der Normalfälle steigen die Glukosewerte im OGTT praepartal von einem mittleren Nüchternwert von 72 mg % auf ein Maximum von 116 mg % (60') an und fallen nach 180' auf 93 mg % ab. Postpartal steigen die Glukosewerte von einem gleichen mittleren Nüchternwert von 72 mg % auf 121 mg % nach 60' an, fallen jedoch auf 81 mg % nach 180' ab. Die Glukosewerte zum Zeitpunkt 180' sind postpartal signifikant niedriger als praepartal ($p < 0,01$).

Im Kollektiv der Suspekten liegt der mittlere Glukose-Nüchternwert praepartal bei 78 mg %, steigt nach 60' auf 140 mg % und fällt nach 180' auf 108 mg % ab. Postpartal liegt der Nüchternwert bei 78 mg % und der Maximalwert stellt sich nach 60' auf 135 mg %. Zum Zeitpunkt 180' ist der mittlere Blutzuckerwert auf 85 mg % zurückgefallen. Die prae- und postpartalen Werte bei 120 und 180' sind hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,01$).

Beim Kollektiv der Diabetiker liegt der Nüchternwert praepartal bei 101 mg % und 60' nach Glukosegabe bei 185 mg %; danach fallen die Werte auf 153 mg % nach 120 und 121 mg % nach 180' ab. Postpartal verläuft die Kurve parallel, jedoch liegt der Nüchternwert jetzt bei 71 mg %, der Maximalwert nach 60' bei 138 mg % und der 180'-Wert bei 87 mg %. Die Glukosewerte dieser Gruppe sind prae- und postpartal zu allen Punkten statistisch signifikant unterschiedlich.

In Abbildung 6 und 7 sind die Glukosekurven der 3 Kollektive jeweils prae- und postpartal gemeinsam graphisch dargestellt.

P r a e p a r t a l sind die Nüchternwerte des Normalkollektivs und der suspekten Gruppe signifikant nicht unterschiedlich, während zwischen dem Kollektiv der suspekten und der diabetischen Gruppe bereits ein Unterschied besteht ($p < 0,05$). Zwischen der normalen und der diabetischen Gruppe besteht im Nüchternwert ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Zum Zeitpunkt 60' nach Glukosebelastung sind die Glukosewerte aller drei Kollektive signifikant unterschiedlich, 180' nach Glukosebelastung besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der normalen und der diabetischen Gruppe ($p < 0,01$), sowie der normalen und der suspekten Gruppe ($p < 0,05$). Zwischen der suspekten und der diabetischen Gruppe besteht zu diesem Zeitpunkt ebenfalls noch ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$).

Während sich die 120'-Werte der diabetischen und der suspekten Gruppe nur wenig unterscheiden ($p < 0,05$), ist dieser Wert in der normalen Gruppe hochsignifikant niedriger (p in beiden Fällen $0,01$).

Postpartal zeigt der Vergleich der Glukosekurven aller drei Kollektive nur geringfügige Unterschiede. Die Nüchternwerte sind nicht signifikant unterschiedlich. Der 30- und 120'-Wert der Normalgruppe liegt zwar niedriger als die entsprechenden Werte der diabetischen und der suspekten Gruppe, jedoch zeigt die Signifikanz-Berechnung, daß ein Unterschied zwischen der diabetischen und der normalen Gruppe nur bei 60' nachweisbar ist ($p < 0,01$).

3.3 Vergleich der Insulinwerte der verschiedenen Kollektive untereinander sowie prae- und postpartal

In Tabelle 4 sowie Abb. 8 sind die Insulinwerte, die im Verlauf des OGTT prae- und postpartal bei den einzelnen Kollektiven erhoben wurden, zusammengefaßt. In der Gruppe des Normalkollektivs steigt das Insulin praepartal von $25 \mu\text{E/ml}$ auf $104 \mu\text{E/ml}$ nach 60' und fällt auf $68 \mu\text{E/ml}$ nach 180' ab. Die Werte sind postpartal ab der 30. Minute signifikant niedriger als praepartal (p jeweils $< 0,05$).

Im Kollektiv der suspekten Fälle steigt das Insulin von $23 \mu\text{E/ml}$ nüchtern praepartal auf $122 \mu\text{E/ml}$ maximal nach 120' an und fällt auf $75 \mu\text{E/ml}$ 180' nach Glukosegabe ab.

Postpartal liegen die Werte zu allen Meßzeitpunkten eindeutig niedriger.

Beim Kollektiv der diabetischen Fälle steigt das Insulin praepartal von 29 $\mu\text{E/ml}$ nüchtern auf 128 $\mu\text{E/ml}$ nach 60', erreicht mit 138 $\mu\text{E/ml}$ nach 120' einen Maximalwert und fällt danach auf 85 $\mu\text{E/ml}$ ab.

Postpartal liegen die Werte mit 22 $\mu\text{E/ml}$ nüchtern, 69 $\mu\text{E/ml}$ nach 60', 66 $\mu\text{E/ml}$ nach 120' und 39 $\mu\text{E/ml}$ nach 180' mit Ausnahme des Nüchternwertes zu allen Meßzeiten signifikant niedriger ($p < 0,01$).

In den Abbildungen 6 u. 7 ist das prae- und postpartale Verhalten der Insulinwerte graphisch dargestellt.

In der Normalgruppe findet sich der Maximalwert praepartal bei 60', während er in den Gruppen der suspekten und auch der diabetischen Fälle bei 120' liegt. Ein signifikanter Unterschied besteht lediglich bei 120' zwischen dem Normalkollektiv und den Diabetikern ($p < 0,05$).

Postpartal bestehen zwischen den Insulinwerten der einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigen auch hier die Gruppe der Diabetiker und der Suspekten einen im Vergleich zur Normalgruppe verzögerten Anstieg.

3.4 Vergleich der HPL-Werte der verschiedenen Kollektive

In Tabelle 5 und Abbildung 9 sind die HPL-Werte der einzelnen Kollektive zusammengestellt.

Die Aufgliederung der Werte entsprechend der Schwangerschaftswoche zeigt ebenso wie der Durchschnittswert aller in einer Gruppe erhobenen HPL-Spiegel keine eindeutigen Unterschiede.

Bei der Berechnung des Mittelwertes der Gruppe der Diabetiker ergibt sich ein HPL-Spiegel von $7,34 \mu\text{g/ml}$. Dieser Wert ist statistisch nicht unterschiedlich vom Mittelwert der Suspekten = $6,64 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0,3$). Der Gesamtmittelwert der Normalfälle liegt mit $6,99 \mu\text{g/ml}$ ebenfalls in einem Bereich, der sich statistisch nicht vom Gesamtmittelwert der Diabetiker unterscheidet.

3.5 Vergleich der Glukose- und Insulinwerte bei Fällen, die postpartal einer Verschlechterung der Glukose-Toleranz zeigten.

In Tabelle 6 und Abb.10 sind die Glukosewerte prae- und postpartal von 8 ursprünglich dem Normalkollektiv und 5 ursprünglich dem suspekten Kollektiv zugeteilten Frauen tabellarisch und graphisch dargestellt. Während es in der Gruppe der Suspekten zwar zu einer insgesamt verschlechterten Kohlenhydrattoleranz gekommen ist und die Mittelwerte postpartal in 4 Punkten der Kurve oberhalb der praepartalen Glukosekurve liegen, läßt sich wegen der Kleinheit der Kollektive eine signifikante Abweichung nicht nachweisen. Dagegen sind die Glukosewerte der ursprünglich der Normalkollektive zugeteilten Frauen postpartal 60 und 120' nach Glukosebelastung signifikant höher als praepartal ($p < 0,01$).

In Tabelle 7 und Abb. 11 sind die korrespondierenden Insulinwerte dargestellt. Während bei den ursprünglich dem suspekten Kollektiv zugeteilten Frauen keine Unterschiede im Insulin-Kurven-Verlauf prae- und postpartal festzustellen sind, verläuft die Insulinkurve der ursprünglich dem Normalkollektiv zugeteilten Frauen nach der Entbindung der Frauen eindeutig flacher als vorher. Die Werte sind 60' nach Glukosebelastung postpartal signifikant niedriger ($p < 0,05$). Auffallend sind die relativ hohen HPL-Werte in dieser Gruppe (Tab.7)

3.6 Vergleich der Glukose- und Insulinkurven des Kollektivs der Schwangerschaftsdiabetiker und der Fälle mit postpartal verschlechterter Glukosetoleranz

In den Abbildungen 12 und 13 sind die Glukose- und Insulinkurven der Schwangerschafts-Diabetiker praepartal, sowie die Glukose- und Insulinkurven der Fälle gemeinsam dargestellt, die postpartal eine Verschlechterung der Glukose-Toleranz zeigten.

Während sich die praepartalen Glukosekurven der Diabetiker von den postpartalen Glukosekurven der anderen beiden Kollektive kaum unterscheiden, finden sich bei den Fällen, die nach der Entbindung eine Verschlechterung der Kohlenhydrathtoleranz entwickelten, deutlich niedrigere Insulinwerte.

Zu den Zeitpunkten 60' und 120' nach oraler Glukosebelastung sind die Insulinwerte der Diabetiker praepartal höher als die Insulinwerte der ursprünglich normalen Frauen, die postpartal eine Verschlechterung der Glukose-Toleranz zeigten. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Auffallend hoch ist der HPL-Spiegel der praepartal dem Normalkollektiv zugeordneten Fälle, die postpartal eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz zeigen (9,6 $\mu\text{g} \%$).

4. Diskussion

4.1 Häufigkeit und Ausmaß der pathologischen Glukosetoleranz während der Schwangerschaft

Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens des Schwangerschaftsdiabetes sind nicht konstant. Die angegebenen Zahlen schwanken je nach Art der angewandten Untersuchungen.

BURT und LEAKE fanden in einem Kollektiv von 62 Schwangeren mit normaler geburtshilflicher- und Familienanamnese 26 % "abnormale" Glukosekurven nach oraler Glukosebelastung.

Bei einem Kollektiv mit positiver Familienanamnese im Hinblick auf Diabetes hatten von 29 Schwangeren 24 % eine "abnormale" Glukosetoleranz (17).

GARNET et al fanden bei einem Kollektiv von 100 Schwangeren mit diabetischer Familienanamnese (ungeklärtem Abortus, frühere Großgeburten oder Glukosurie) in der Schwangerschaft 34 pathologische orale Glukosetoleranzkurven. In einem anderen Kollektiv von 150 Schwangeren fanden die gleichen Autoren mit dem intravenösen Glukosebelastungstest in 15 % pathologische Befunde (34).

In einer neuen Arbeit fanden MESTMANN et al bei 658 Schwangeren 13,6 % pathologische Glukosetoleranzkurven (47).

O'SULLIVAN fand nach einem Praescreening von 20.070 Schwangeren unter 7601 verdächtigen Schwangeren 0,86 % diabetische Glukosekurven nach 100 g Glukose oral, wobei 3 der folgenden Werte

erreichbar, bzw. überschritten waren: Nüchtern 110 mg%, 60' 170 mg%, 2 Stunden 120 mg%, nach 3 Stunden 110 mg%. Von diesem Kollektiv waren alle Frauen ausgeschlossen worden, bei denen vorher bereits ein Diabetes bekannt war oder bei denen der Blutzucker zu irgend einem Zeitpunkt 300 mg% überschritt (36).

In einem Kollektiv von 752 Schwangeren fanden WILKERSON und O'SULLIVAN bei Zugrundelegung der gleichen Kriterien 6,2 % abnorme Glukosetoleranztests (37).

Im vorliegenden Kollektiv zeigten von 81 Schwangeren, die im Primärscreening als suspekt eingeteilt waren, 33 (= 41 %) eine abnorme Glukosetoleranz. Von 34 Schwangeren, die im Primärscreening als normal beurteilt waren, zeigten 6 (= 18 %) eine abnorme Glukosetoleranz. Die Zahlen weichen erheblich von den Angaben O'SULLIVAN ab (36), lassen sich jedoch recht gut mit den Resultaten von BURT und LEAKE (17) sowie denen von GARNET et al (34) vergleichen. Immerhin liegt die von O'SULLIVAN gefundene Zahl hinsichtlich eines positiven Resultates nach einem Präscreening (41,5 %) höher als die im vorliegenden Kollektiv (34,4 %). Nach der in Tab. 1 gegebenen Definition zeigten von den insgesamt 39 Schwangeren mit abnormer Glukosetoleranz 17 diabetische Werte. Diese Zahl liegt auch höher als die des Kollektivs von GARNET (9 % echt diabetische Kurven).

Ein Grund für die von der Literatur abweichende größere Häufigkeit von diabetischen Kurven in dem hier beschriebenen Kollektiv mag darin zu finden sein, daß die Glukosebelastungen oft am Ende des 3. Trimesters erfolgten. Die durch die Schwangerschaft bedingte verschlechterte Kohlenhydrattoleranz könnte zu diesem Zeitpunkt am deutlichsten in Erscheinung treten.

Ob andere EB- und Lebensgewohnheiten, sowie geographische Faktoren eine Rolle spielen, wäre ebenfalls zu diskutieren. Das Kollektiv O'SULLIVANS wurde in Boston, das GARNETS in Houston untersucht.

4.2 Beziehungen zwischen Glukosetoleranz, Insulin und HPL während der Schwangerschaft.

Die Ursachen des Schwangerschaftsdiabetes sind noch nicht endgültig geklärt. Diskutiert wurde häufig eine erhöhte Kohlenhydratresorption am Ende der Schwangerschaft (4, 26, 38, 39).

Die gesteigerte intestinale Glukoseresorption könnte eine Erklärung dafür sein, daß bei oraler Glukosebelastung häufiger pathologische Befunde erhoben werden als bei intravenöser (4, 18, 19).

Gleichzeitig mit einer verschlechterten Kohlenhydrattoleranz treten jedoch während des Schwangerschaftsdiabetes auch Veränderungen in der Produktion von Hormonen auf, die an der Regulation des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels beteiligt sind.

Die Erhöhung des Gehalts an freien Fettsäuren im Blut nüchterner Schwangerer (5, 7) steht möglicherweise zur Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz in enger Beziehung (11, 12, 27).

RANDLE et al (13) konnten nachweisen, daß die Zugabe von lang- und kurzkettigen freien Fettsäuren zum Perfusionsmilieu die Aufnahme und Phosphorylierung der Glukose durch das isoliert perfundierte Rattenherz inhibiert und dadurch das Insulin in seiner Wirksamkeit herabgesetzt wird.

Wie in der vorliegenden Arbeit und von verschiedenen Autoren (2, 5, 6) nachgewiesen wurde, ist der Insulinspiegel während der Schwangerschaft erhöht. Im Analogieschluß könnte dies als kompensatorische Steigerung im Sinne der Befunde von RANDLE gedeutet werden.

Die Erhöhung der Plasmakonzentration an freien Fettsäuren durch Infusion von Triglyceriden führte zu einer Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz bei einer gleichzeitigen Erhöhung der Insulinwerte. Im Gegenversuch konnte von BÜBER, FELBER und VANOTTI (28) gezeigt werden, daß eine Senkung der freien Fettsäuren zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz mit niedrigen Insulinwerten führt. Der Glukoseverbrauch durch die peripheren Gewebe scheint mittels Fettsäuresenkung favorisiert worden zu sein. Parallel dazu kann man aus dem niedrigen Insulinspiegel eine Erhöhung der Insulinsensibilität des Gewebes ableiten, da zur Aufrechterhaltung eines niedrigen Glukosespiegels offensichtlich weniger Insulin nötig war.

Die enge Verknüpfung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel scheint somit im Verhalten der Fettsäure- und Insulinspiegel reflektiert zu werden.

Ob bei der Schwangerschaft und dem Schwangerschaftsdiabetes beiden Parametern eine gemeinsame Ursache zukommt, ist bisher ungeklärt.

Eine Messung des Wachstumshormons (STH) während der Schwangerschaft stößt auf methodische Schwierigkeiten. Von der Placenta wird von der ersten Schwangerschaftswoche an das dem hypo-

physären Wachstumshormon biologisch verwandte HPL produziert, welches bei der radioimmunologischen Bestimmung des Hypophysen-STH durch eine Kreuzreaktion mit den STH-Antikörpern interferiert (46).

Nach neueren Untersuchungen, bei denen diese methodischen Fehlermöglichkeiten weitgehend durch Absättigung des HPL mit spezifischen Antikörpern ausgeschaltet werden konnten, kommt es während der Schwangerschaft offenbar zu einer geringen Erhöhung der Nüchtern-STH-Werte (30). Die Stimulierung der Hypophyse mittels insulininduzierter Hypoglykämie scheint jedoch zu zeigen, daß die Freisetzungskapazität der Hypophysen Schwangerer eher geringer ist als die der Nichtschwangeren (14). Es wäre zu diskutieren, ob der STH-Nüchtern-Spiegel bei Schwangeren im Zusammenhang mit den hohen Spiegeln der freien Fettsäuren zu bringen ist. Die lipolytische Wirkung des STH ist hinreichend bekannt (9, 29). Weiterhin wird dem STH eine direkte diabetogene Wirkung zugesprochen, die sich u.a. in einer Erhöhung der Insulinresistenz zeigt (31, 32).

In der neuen Literatur wird insbesondere die Rolle des HPL im Schwangerschaftsdiabetes diskutiert (15). Komplizierend wirkt dabei die Tatsache, daß dem HPL ähnliche metabolische Effekte zukommen wie dem STH, nämlich Stimulierung der Lipolyse (9, 10) und der Insulinsekretion (15).

Bisher ist aus der vorliegenden Literatur nicht einwandfrei zu erkennen, ob einer dieser soeben beschriebenen Faktoren bei Schwangeren mit pathologischer Glukosetoleranz in höherer Konzentration nachgewiesen werden konnte, als bei Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz.

Wie aus den Abb. 5, 6, 7 und 8 zu entnehmen ist, sind erhöhte Glukosekurven und ein erhöhter Insulinspiegel miteinander korreliert. Das Kollektiv der diabetischen Frauen zeigt im Vergleich zu dem der normalen einwandfrei höhere Insulinwerte. Das Kollektiv der suspekten Fälle bewegt sich sowohl mit den Glukose- als auch Insulinwerten zwischen den beiden erstgenannten.

Der Schwangerschaftsdiabetes scheint mit einer Verminderung der Insulinwirkung einherzugehen. Das Vorliegen einer Resistenz gegenüber exogenem Insulin während der Gravidität ist durch die Untersuchungen von SPELACY et al bestätigt. Um während der Schwangerschaft den gleichen Blutzuckerabfall wie 6 Wochen post partum zu erzielen, wurden 2 - 3 x höhere Insulindosen benötigt (14, 40).

Ob eine unterschiedliche Toleranz gegenüber exogenem Insulin beim Vergleich von Schwangerschaftsdiabetikerinnen und Schwangeren mit normaler Kohlenhydrattoleranz vorliegt, ist nicht bekannt.

Die endogene Insulinproduktion nach Glukosebelastung ist während der Schwangerschaft erhöht und wird ebenfalls als ein Zeichen einer Insulinresistenz angesehen, vor allem bedingt durch kontrainsulinäre lipolytische Faktoren.

SPELACY und GOETZ fanden nach intravenöser Glukosebelastung während der Schwangerschaft eine deutliche Insulinerhöhung im Vergleich zur Untersuchung der gleichen Fälle post partum (6). KALKHOFF et al fanden sowohl nach oraler Glukosestimulierung als auch nach intravenöser Tolbutamidbelastung in der Schwangerschaft höhere Insulinwerte als postpartal (2).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Befunde der zitierten Autoren.

Interessant sind die Befunde, die in Abb. 10, 11, 12 und 13 zeigen, daß die Insulinerhöhung offensichtlich ein Charakteristikum des Schwangerschaftsdiabetes ist. Bei den Frauen, die nach der Entbindung eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz zeigten - verglichen mit den Resultaten praepartal - ist sowohl nüchtern als auch nach Glukose eine Erhöhung der Insulinspiegel nachweisbar. Insbesondere zeigt sich bei den Frauen, die während der Schwangerschaft eine völlig normale Glukosetoleranz hatten, und postpartal eine eindeutige Verschlechterung aufwiesen, ein niedriger Insulinspiegel.

Es scheint somit bei dieser Art von Kohlenhydratstoffwechselstörungen, die sich erst postpartal bemerkbar macht, ein echter Insulinmangel vorzuliegen. Die in der Literatur beschriebenen Fälle, bei denen die Schwangerschaft als auslösender Faktor für die Manifestierung eines bisher latenten Diabetes angeschuldigt wird (33), könnten ebenso gut dieser Art von Kohlenhydratstoffwechselstörung zugeordnet werden.

Ob die offensichtlich vorübergehende Form des "reinen Schwangerschaftsdiabetes" einen latenten Diabetes tatsächlich manifestieren kann, erscheint damit erneut zweifelhaft.

Bei der Beurteilung der Glukosekurven prae- und postpartal erscheint uns wesentlich, auf den Dreistundenwert hinzuweisen.

Der Glukosewert drei Stunden nach oraler Glukosegabe liegt praeportal im Normalkollektiv zwar wenig, jedoch immerhin signifikant höher als postportal.

Auch im Kollektiv der Suspekten besteht drei Stunden nach oraler Glukosegabe prae- und postportal eine wesentliche Differenz, die an Ausmaß dem Zweistundenwert gleichkommt.

Es wäre somit zu diskutieren, ob der Bestimmung des Dreistundenwertes beim Screening eine größere Bedeutung beizumessen ist.

In der einschlägigen Literatur wird oft empfohlen, die Glukosekurve nur bis zum 2-Stundenwert zu verfolgen. So findet CONSTAM die Blutzuckerbestimmung bis zu zwei Stunden nach Glukosegabe ausreichend (41), aber auch andere Autoren vernachlässigen den 3-Stundenwert (42, 43).

Aus unseren Resultaten möchten wir schließen, daß die Bestimmung des 3-Stundenwertes als wichtiger diagnostischer Faktor fungieren kann.

Das untersuchte Kollektiv zeigt relativ homogene HPL-Werte. Wollte man das HPL als auslösenden Faktor für die Verschlechterung der Glukosetoleranz während der Schwangerschaft annehmen, so sollte in den Fällen mit besonders hohen Glukose- und Insulinwerten auch besonders hohe HPL-Werte gefunden werden. Obwohl das vorliegende Kollektiv von Schwangerschaftsdiabetikerinnen relativ klein ist, zeigt sich doch eine hohe Signifikanz der unterschiedlichen Glukose- und Insulinwerte im Vergleich zum Normalkollektiv und

selbst im Vergleich zum Kollektiv der Suspekten. Bei einer kausalen Bedeutung des HPL sollte ein unterschiedliches Verhalten der HPL-Werte in einzelnen Kollektiven ebenfalls nachweisbar sein.

Selbst bei der Korrelierung der Einzelwerte mit der Schwangerschaftswoche kann zu keinem Zeitpunkt der Schwangerschaft eine Erhöhung der HPL-Werte in der Diabetes-Gruppe nachgewiesen werden.

Damit scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen hohen HPL-Werten und dem Auftreten eines Schwangerschaftsdiabetes unwahrscheinlich.

4.3 Schlußfolgerung

Mit den dieser Untersuchung zugrundeliegenden Parametern, kann die Ursache für das Auftreten einer vorübergehenden Kohlenhydratstoffwechselstörung in der Schwangerschaft nicht erklärt werden. In Übereinstimmung mit den aus der Literatur bekannten Daten konnte konstatiert werden, daß während der Schwangerschaft eine Erhöhung der Insulinwerte auftritt. Die Erhöhung der Insulinwerte läuft parallel zur Erhöhung der Glukosewerte und ist damit bei der Gruppe der Schwangerschaftsdiabetiker am stärksten ausgeprägt. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Prämisse - Abhängigkeit der Kohlenhydrat toleranz verschlechterung von HPL-Spiegel - ist nicht bestätigt worden, da keine Unterschiede der HPL-Werte beim Vergleich der einzelnen Kollektive festgestellt werden konnte.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine in der Schwangerschaft bestehende pathologische Kohlenhydrattoleranz mit einem hohen HPL-Spiegel korreliert ist und Beziehungen zwischen den Insulin- und HPL-Werten im Plasma bestehen.

5.1 In einem Primärscreening wurden zunächst 1000 Schwangere mittels des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) auf das Vorliegen einer normalen oder pathologischen Kohlenhydrattoleranz untersucht. Dabei ergaben sich bei 344 der untersuchten Schwangeren Anhaltspunkte für eine Kohlenhydratstoffwechselstörung.

5.2 Das Secundärscreening konnte bei insgesamt 115 Frauen durchgeführt werden. Dabei ergab sich ein normaler Verlauf der Blutzuckerwerte bei 76 Schwangeren, 22 Fälle fielen in die Gruppe der "Suspekten" und bei 17 Schwangeren ergab sich ein eindeutig diabetischer Kurvenverlauf.

5.3 Die Schwangeren mit pathologischer Glukosetoleranz hatten vor und während der Glukosebelastung höhere Insulinwerte als die Schwangeren mit normaler Glukosetoleranz.

5.4 Nach der Entbindung kam es innerhalb von 6 - 7 Tagen zu einer Normalisierung der Glukosekurve bei 12 Frauen aus der Gruppe der "Suspekten" und einer eindeutigen Besserung bei allen diabetischen Frauen. Die während der Schwangerschaft erhöhten Insulinwerte gingen in allen Fällen zurück.

5.5 Nach der Entbindung zeigten 8 Frauen, die praepartal dem Normalkollektiv angehörten und 5 Frauen, die praeartal dem Kollektiv der Suspekten zugeordnet waren, eine Verschlechterung der Glukosetoleranz. Diese Frauen hatten relativ hohe HPL-Werte. Nach der Entbindung zeigte sich unter der oralen Glukosebelastung eine eindeutige Verminderung des Insulinspiegels.

5.6 Die HPL-Werte waren bei den Schwangeren mit pathologischer Glukosetoleranz nicht höher als im Normalkollektiv. Eine Abhängigkeit der Kohlenhydrattoleranzverschlechterung vom HPL-Spiegel konnte nicht gefunden werden.

Es konnte, in Einklang mit der zitierten Literatur, festgestellt werden, daß während der Schwangerschaft eine Erhöhung der Insulinwerte eintritt. Diese Erhöhung des Insulinspiegels läuft parallel zur Erhöhung der Glukosewerte und ist bei der Gruppe der Schwangerschaftsdiabetiker am stärksten ausgeprägt. Mit den dieser Untersuchung zugrundeliegenden Parametern, kann die Ursache für das Auftreten einer vorübergehenden diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft nicht geklärt werden.

Lebenslauf

Am 3. August 1936 wurde ich als Sohn des Architekten Heinrich von Velsen und seiner Ehefrau Agnes geb. Schröder, in Schlawa in Pommern geboren.

Die damalige Volksschule besuchte ich ab 1942 in Kolmar im Warthegau. Nach der Umsiedlung im Jahre 1945 kam ich auf eine 4-klassige Dorfschule in Eichstedt in der Altmark und beendete die Grundschulzeit mit einer Abschlußprüfung nach dem 8. Schuljahr an der Comenius-Schule in Stendal in der Altmark. Die Winckelmann-Oberschule besuchte ich in Stendal seit September 1950, wechselte 1951 zur Hinrich-Brunsborg-Oberschule nach Tangermünde an der Elbe und bestand dort das Abitur im Juni 1955.

Das Medizinstudium begann ich als Offiziersschüler der damaligen Kasernierten Volkspolizei im September 1955 an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald, wo ich im Juni 1956 das Vorphysikum bestand. Danach konnte ich an der Humboldt-Universität Berlin immatrikuliert werden, wo ich 1958 das Physikum und 1962 das Staatsexamen machte. Mit der Ableistung der Medizinalassistentenzeit begann ich im September 1962 in Kleinmachnow bei Berlin und beendete diese in West-Berlin mit der Bestallung als Arzt am 16. November 1964.

Nach einem sogenannten Landvierteljahr in Herzebrock in Westfalen ging ich an die chirurgische Abteilung des Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf, wo ich vornehmlich in der Anaesthesie und der Rettungsstelle tätig war.

Seit dem 1. Februar 1966 war ich an der gyn.-geburtshilflichen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin-Schöneberg tätig. Am 24. März 1970 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe durch die Ärztekammer Berlin.

Am 1. Januar 1971 wurde ich Oberarzt an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin-Schöneberg. Die Niederlassung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe erfolgte am 1. Februar 1972 in Berlin-Neukölln, Karl-Marx-Straße.

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Laudahn erlaube ich mir für die Überlassung der Arbeit und für die stete Förderung, die sie durch seinen Rat erfahren hat, aufrichtigen Dank zu sagen.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. med. Friedrich Schopohl für seine Unterstützung bei der Organisation der experimentellen Arbeiten in der Klinik danken.

Für die Möglichkeit, die Hormonbestimmungen in seinem Department durchführen zu können, schulde ich Herrn Professor Felber, Lausanne, aufrichtigen Dank.

Tabelle 1				
Meßzeitpunkte	t 0	t 120	t 180	Beobachteter Maximalwert im Kurvenverlauf
Beurteilung				
normal	<110	<120	<110	<160
suspekt	≥110	120-140	≥110	160-170
diabetisch	>110	>140	>110	>170

Tabelle 2 Gesamt Kollektiv: 1000 Schwangere				
Primär-Screening (Anamnese – Glucosurie – 2 ^h – Blutzuckerwert)				
Normal: 656		Suspekt:		344
Nicht weiter untersucht:	622			263
weiter untersucht:	34			81
Sekundär-Screening (OGTT)				
Normal	28			48
Suspekt	4	] 6	18	] 33
Diabetes	2		15	

Tabelle 3 Glucosewerte in mg %											
		praepartal					postpartal				
		0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'
Normale n = 50	$\bar{x}$	72,4	109,2	115,4	99,5	92,9	70,0	112,1	113,9	97,2	75,4
	s	12,8	16,5	22,0	16,4	20,0	9,1	17,7	22,3	18,2	22,0
	s $\bar{x}$	1,8	2,3	3,1	2,3	2,8	1,3	2,6	3,2	2,6	3,2
Suspekte n = 17	$\bar{x}$	76,6	123,4	140,1	138,8	106,6	74,6	114,9	117,6	105,9	77,9
	s	10,6	19,8	12,6	14,0	17,1	9,9	17,4	18,3	20,9	21,6
	s $\bar{x}$	2,6	4,8	3,1	3,4	4,1	2,4	4,2	4,4	5,1	5,3
Diabetiker n = 17	$\bar{x}$	100,9	154,0	184,5	158,4	120,8	70,9	119,6	138,2	126,3	87,2
	s	43,5	39,5	39,7	32,9	32,5	10,8	21,0	23,8	32,1	25,1
	s $\bar{x}$	10,6	9,6	9,6	8,0	7,9	2,6	5,1	5,8	7,8	6,1

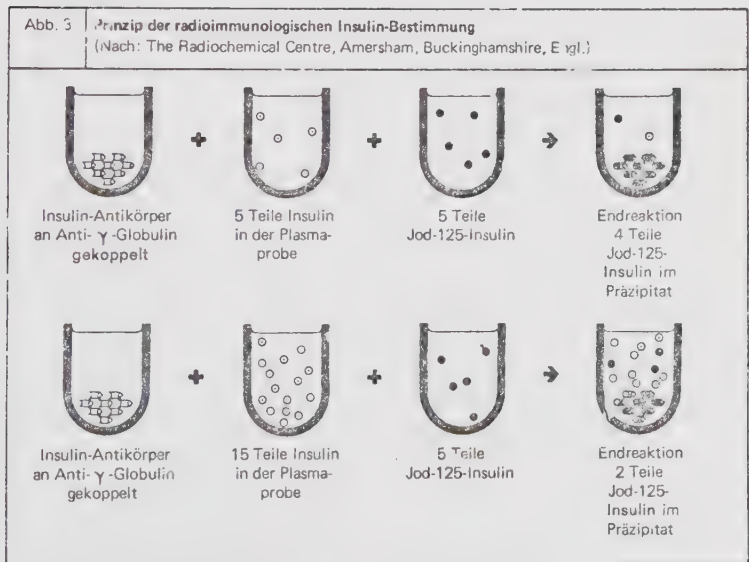
Tabelle 4		Insulinwerte in $\mu\text{E/ml}$									
		praepartal					postpartal				
		0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'
Normale n = 50	$\bar{x}$	24,9	93,3	104,4	88,6	67,0	19,5	66,2	73,3	60,1	33,3
	s	11,0	68,2	85,4	74,0	30,9	12,8	26,4	30,9	28,2	16,3
	s $\bar{x}$	1,6	10,1	12,6	10,9	4,6	1,9	3,9	4,7	4,2	2,4
Suspekte n = 17	$\bar{x}$	21,8	73,6	101,3	130,4	69,4	17,4	46,2	56,3	56,0	31,8
	s	6,3	29,2	80,7	64,5	26,5	7,2	20,1	21,3	27,5	18,9
	s $\bar{x}$	1,6	7,3	20,2	16,1	6,6	1,8	5,0	5,3	6,9	4,7
Diabetiker n = 17	$\bar{x}$	28,9	81,1	128,2	137,7	87,1	22,1	52,3	69,2	65,9	39,2
	s	10,2	51,0	113,2	111,6	51,0	11,9	14,3	28,1	21,0	20,1
	s $\bar{x}$	2,5	12,4	27,5	27,1	12,4	2,9	3,5	6,8	5,1	4,9

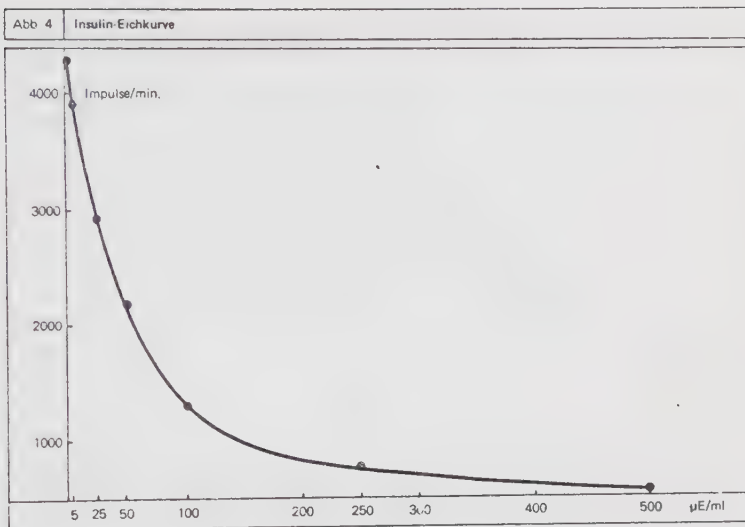
Tabelle 5		HPL-Werte in $\mu\text{g/ml}$					
Schwanger- schaftswoche		22	24	28	32	39	40
Diabetiker			5,7	3,4	4,8	14,6	7,2
				3,3	7,4	7,8	
				6,6	9,0	8,6	
					8,2		
					7,8		
Suspekte			3,6	7,2	10,6		9,6
			8,8	3,4	5,6		5,1
			4,0	9,6	4,5		6,8
				8,4	2,9		
				7,8	8,6		
Normalfälle		7,8			5,0		
			4,6	7,8	10,4	8,2	5,0
			5,4	3,9	10,0	6,2	8,4
			5,8	3,3	5,2	9,4	8,0
			4,2	3,1	5,6	4,6	
			3,6	7,8	7,4	7,8	
				8,8	8,2	6,4	
				8,6	7,4	9,6	
				7,0	9,0	3,6	
				8,2	3,3	8,4	
				5,8	6,8	9,8	
				3,8	7,2	8,0	
				4,1	7,6	7,8	
				5,8	10,0		
				4,5	9,0		
				8,6	9,8		
				3,9	14,2		
				6,0	4,4		
					5,6		
					4,5		
					7,4		
					7,4		
					9,0		
					7,6		
					3,5		
					10,0		
					13,8		
					8,2		
					6,0		

Tabelle 6		Glucose: Postpartale diabetische Reaktionen bei Fällen mit präpartal normalen bzw. suspekten Werten									
Normalfälle											
	Praepartale Werte					Postpartale Werte					
Pat. Nr.:	0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'	
10	74	123	103	82	78	85	120	155	135	145	
11	90	115	137	118	115	70	110	240	120	100	
120	65	120	140	115	45	115	71	144	140	94	
145	54	100	130	120	110	80	145	156	155	105	
161	80	95	100	105	100	88	135	158	125	70	
201	63	122	125	122	103	73	150	187	170	105	
405	60	105	108	100	110	70	100	155	145	113	
614	70	131	130	86	125	55	160	160	125	48	
$\bar{x}$	70	114	122	106	98	80	124	169	140	98	
$s\bar{x}$	4	4	6	5	10	6	10	11	6	10	
K-Suspekte											
21	100	133	130	126	114	77	98	132	148	123	
164	90	155	154	125	95	125	170	130	125	120	
533	75	127	152	150	105	90	155	195	135	75	
827	70	125	140	132	105	75	160	215	170	90	
872	70	125	130	140	117	78	109	139	152	130	
$\bar{x}$	81	133	141	135	107	89	138	160	146	108	
$s\bar{x}$	6	6	5	5	4	9	15	19	8	11	

Tabelle 7		Insulinwerte zu den Fällen der Tab. 6										
Normalfälle												
			Praepartale Werte					Postpartale Werte				
HPL	Wo.	Pat. Nr.	0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'
10,4	32.	10	17	106	100	30	32	20	79	79	51	50
10,0	32.	11	23	86	110	96	179	21	61	85	62	44
9,0	32.	120	25	111	161	144	52	37	41	46	85	44
6,2	36.	145	30	46	57	56	46	28	63	64	66	24
9,1	28.	161	15	40	55	77	40	7	44	64	47	14
9,4	36.	201	37	96	127	153	105	30	94	89	99	96
14,2	32.	405	26	71	104	101	83	16	34	50	56	45
8,0	40.	614	43	215	219	90	115	30	141	109	128	34
$\bar{x}$			27	96	117	94	82	24	70	73	74	44
$s\bar{x}$			3	20	20	14	18	3	12	8	10	9
Suspekte												
10,0	32.	21	25	66	68	94	81	11	27	48	37	35
2,9	32.	164	26	92	81	94	112	12	72	196	130	122
7,8	28.	533	29	66	82	87	75	32	63	83	81	31
8,0	32.	827	24	84	86	92	83	29	72	100	76	61
4,0	24.	672	26	81	65	114	94	21	56	—	85	121
$\bar{x}$			26	78	76	96	89	21	60	107	82	74
$s\bar{x}$			1	5	4	5	7	4	9	32	15	20

Abb. 2	Merkblatt
Liebe werdende Mutter! Bei Schwangeren tritt die Zuckerkrankheit häufiger als bei Nichtschwangeren auf. Bei Nichterkennen der Zuckerkrankheit können gesundheitliche Schäden sowohl bei der Mutter als auch am werdenden Kind auftreten. Deshalb führen wir bei allen unseren Schwangeren gründliche Untersuchungen durch. 1. Sammeln Sie den Urin 24 Stunden vor der vereinbarten Wiedervorstellung in der Schwangerenberatung in einem sauberen Gefäß (auch den Urin, der evtl. bei Ihrem sonst regelmäßigen Stuhlgang anfallen würde) und bringen Sie von diesem Sammelurin eine kleine Portion in einem ebenfalls völlig sauberen Fläschchen zur Untersuchung mit. 2. Essen Sie in den letzten 3 Tagen vor der vereinbarten Wiedervorstellung in der Schwangerenberatung reichlich Obst, Kartoffeln, Brot und Teigwaren! 3. Bleiben Sie am Wiedervorstellungstag nüchtern, essen oder trinken Sie also nichts zum sonst üblichen Frühstück! 4. Melken Sie sich am im mittleren Laborraum unserer Schwangerenberatung ohne besondere Aufforderung! Um die exakte Einhaltung der oben genannten Vorschriften wird in Ihrem eigenen Interesse dringend gebeten.	





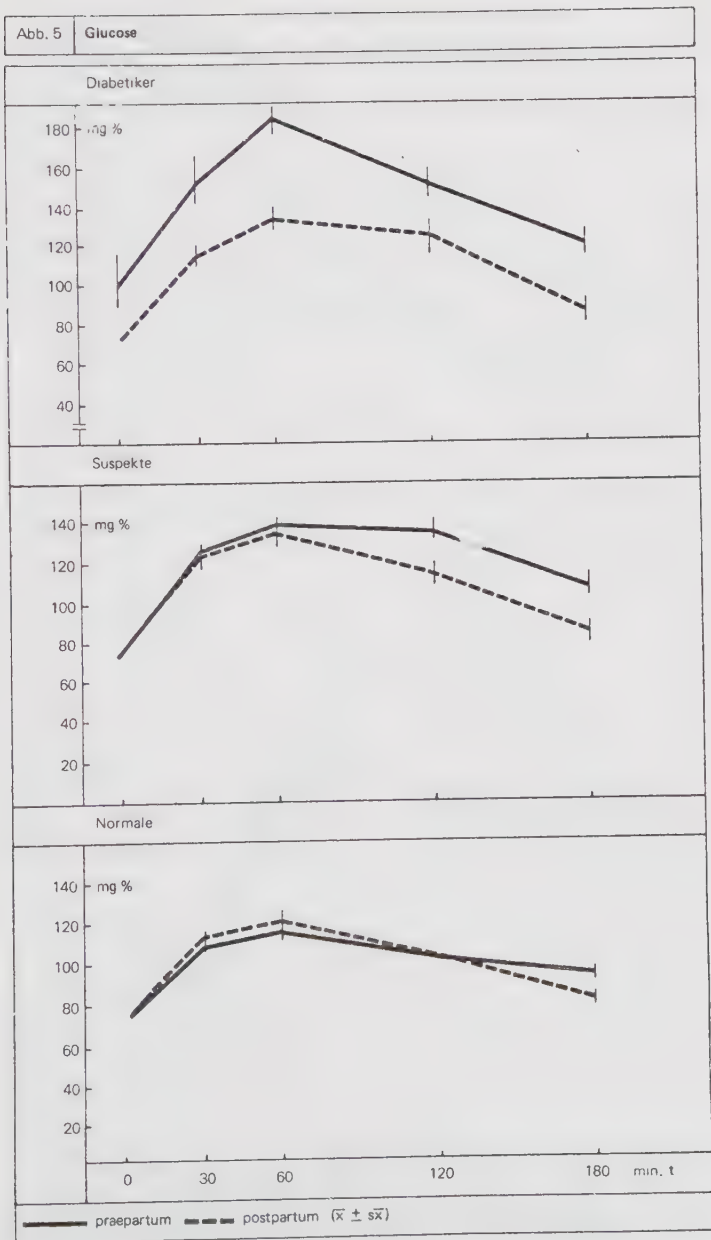


Abb. 6

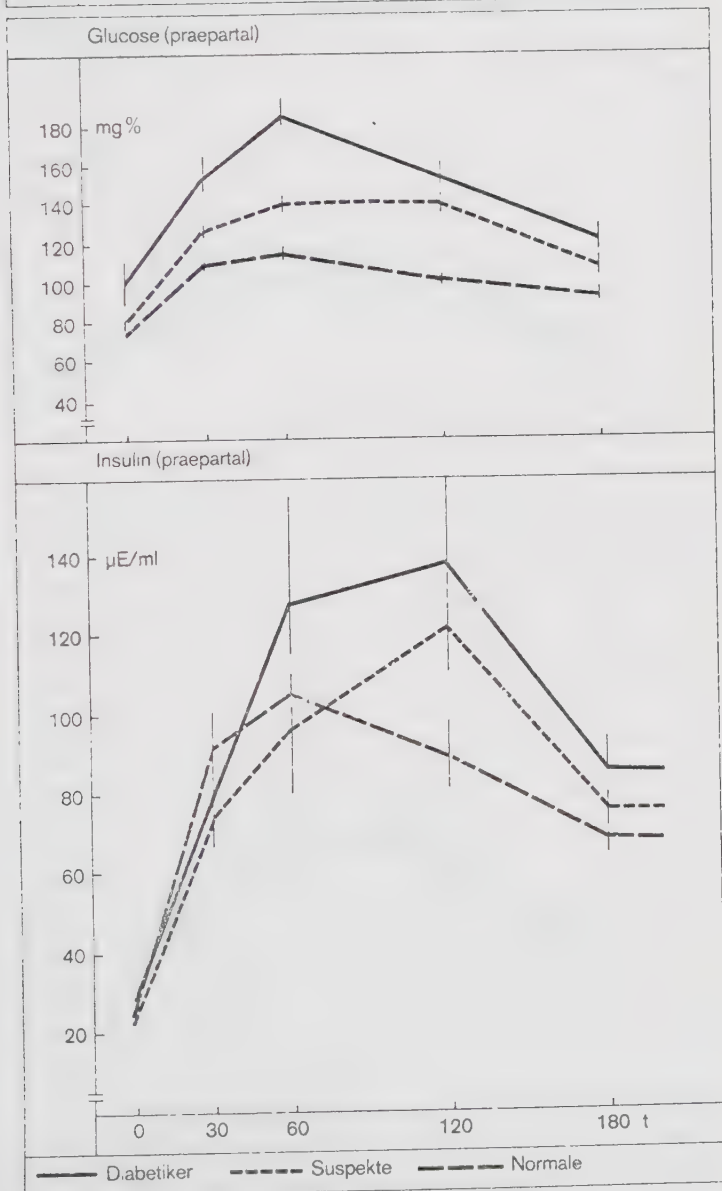


Abb. 7

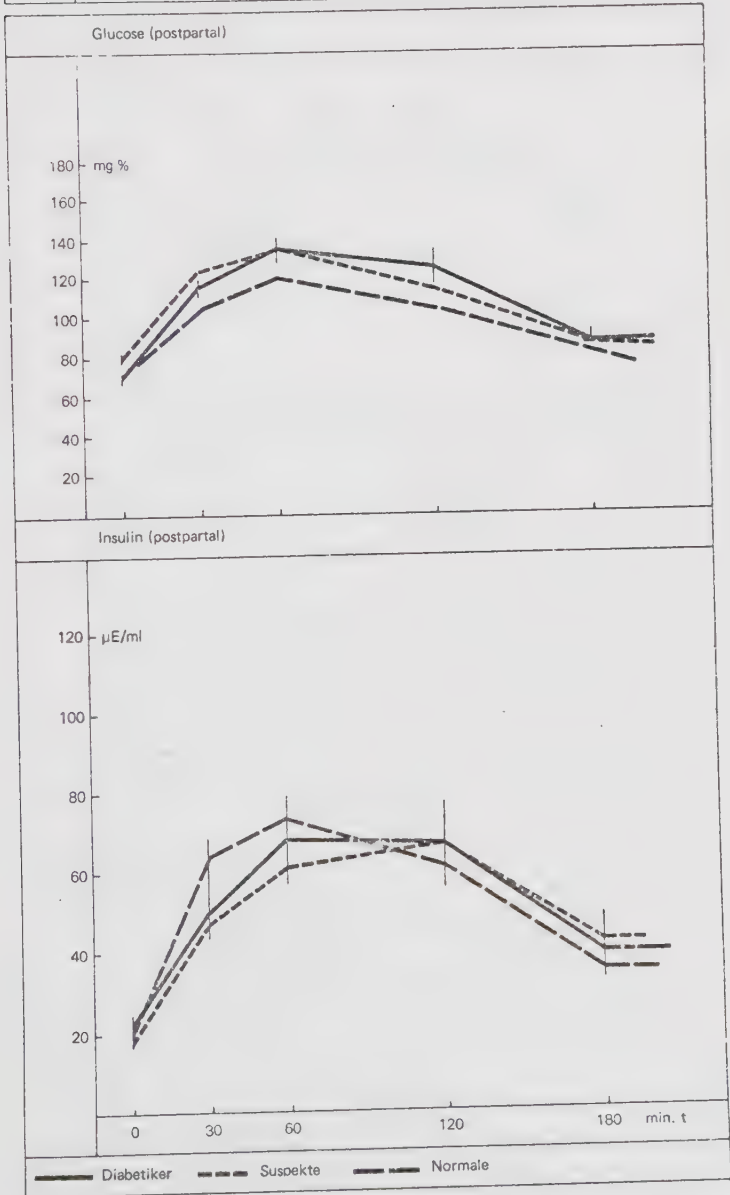


Abb. 8 Insulin

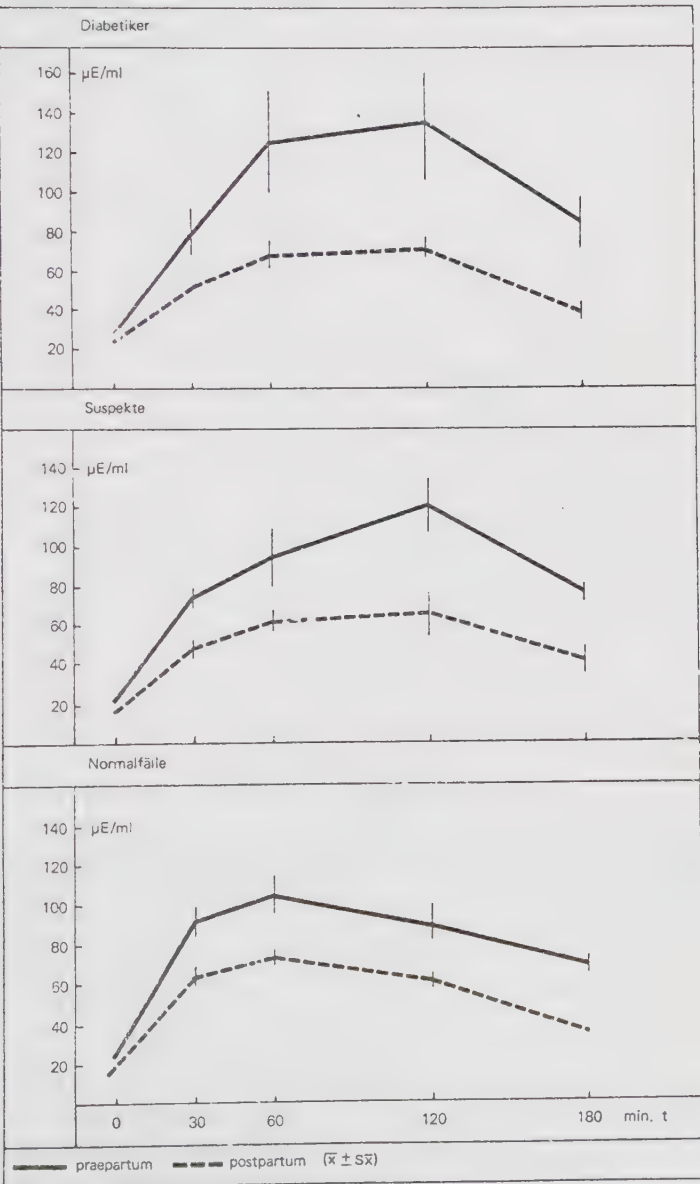


Abb. 10 Postpartale Verschlechterung der KH-Toleranz: Glucosewerte

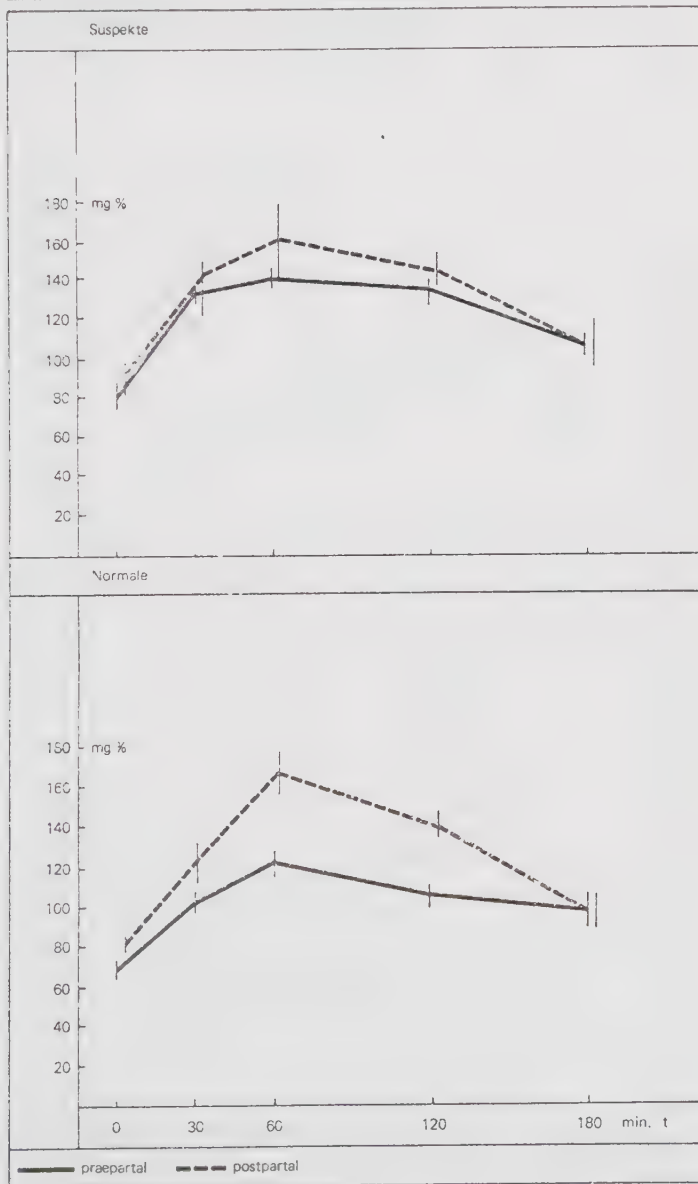
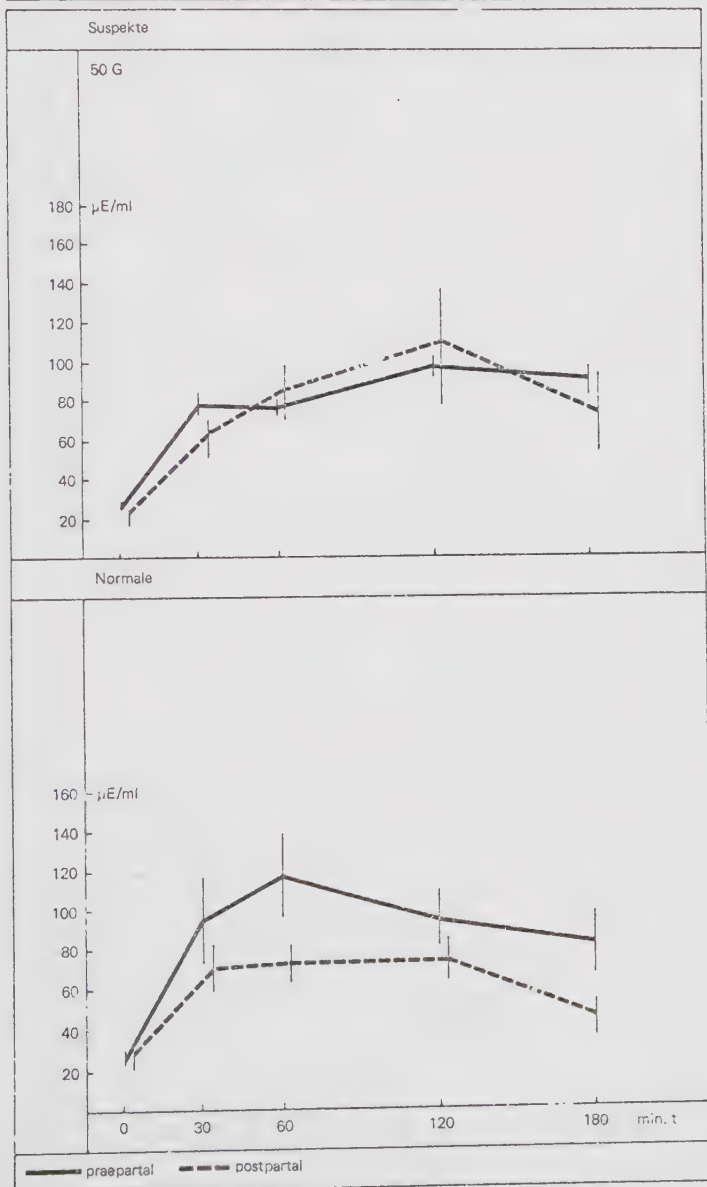
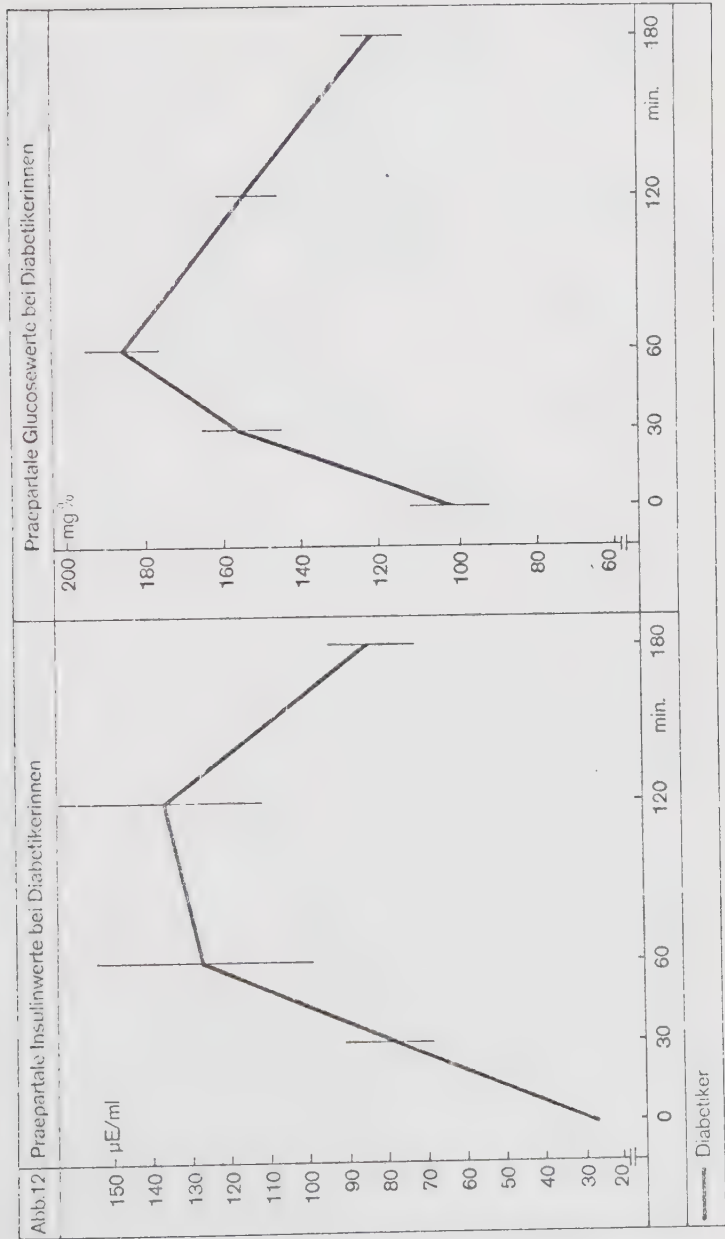
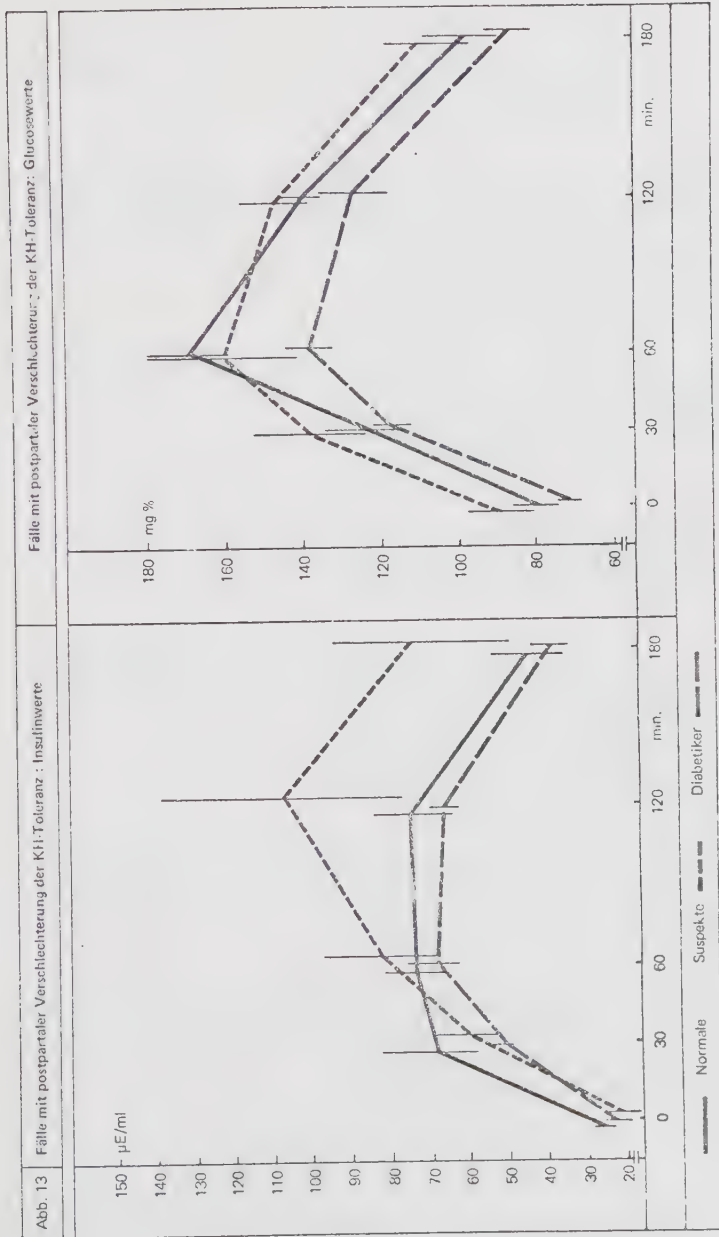


Abb. 11 Postpartale Verschlechterung der KH-Toleranz: Insulinwerte







B I B L I O G R A P H I E

=====

1. JACKSON, W.P.U.: Is pregnancy diabetogenic?
Lancet ii: 1369 (1961)
2. KALKHOFF, R.K., SCHALCH, D.S., WALKER, J.L., BECK, P., KIPNIS, D.M.
and DAUGHADAY, W.H.: Diabetogenic factors associated with
pregnancy.
Trans. ass. amer. physicians
77: 270 (1964)
3. CARINGTON, E.R. and MESSICK, R.R.:
Diabetogenic effects of pregnancy.
Amer. J. obstet. Gynec.
85: 669 (1963)
4. HERRE, H.D. and KYANK, H.: Kohlenhydratstoffwechsel in der
normalen Schwangerschaft.
Med. Klin.: 65: 477 (1970)
5. BLEICHER, S.J, O'SULLIVAN, J.B. and FREINKEL, N.B.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy.
V. The interrelationship of glucose,
insulin and free fatty acids in late
pregnancy and post partum.
New Engl. J. Med. 271: 866 (1964)
6. SPELLACY, W.N. and GOETZ, F.C.: Plasmainsulin in normal late
pregnancy.
N.Engl. J. Med. 268: 988 (1963)
7. BURT, R.L., DANNENBURG, W.N. and LEAKE, N.H.:
Plasma nonesterified fatty acids in
normal pregnancy and the puerperium.
Amer. J. obstet. Gynec. 84: 1091 (1962)

8. SCHILLING, W.H., OBERDISSE, K., HÜTER, K.A. und BLANK, H.:
Vergleichende Untersuchungen mit der
oralen und intravenösen Glucosebelastung
zur Erfassung einer verminderten
Kohlenhydrattoleranz.
Diabetologica 1: 187 (1965)
9. GENAZZANI, A.R., BENUZZI-BADONI, M. and FELBER, J.P.:
Human Chorionic-Somato-Mammotropine
(HCSM): Lipolytic action of a pure prepara-
tion on isolated fat cell.
Metabolism 18: 593 (1969)
10. GRUMBACH, M.M., KAPLAN, S.L., ABRAMS, C.L., BELL, J.J. and CONTE, F.A.:
Plasma free fatty acid response to the
administration of chorionic growth
hormonoprolactin.
J. Clin. Endocrin. 26: 478 (1966)
11. SCHALCH, D.S. and KIPNIS, D.M.: Impairment of carbohydrate-tol-
erance by elevated plasma free fatty acids.
J. Clin. Invest. 43: 283 (1964)
12. DOLE, V.P.:
A relation between non-esterified fatty
acids in plasma and metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35: 150 (1956)
13. RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N. and NEWSHOLME, E.A.:
Glucose fatty acids cycle: its role in
insulin sensitivity and metabolic distur-
bance of diabetes melitus.
Lancet i: 785 (1963)
14. SPELLACY, W.N. and BUHI, W.C.: Pituitary growth hormone and
placental lactogen levels measured in
normal term pregnancy and in the early
and late postpartum periods.
Amer. J. Obst. a. Gynec. 105: 888 (1969)

15. KALKHOFF,R.U., RICHARDSON,B.L. and P.BECK:
Relative effects of pregnancy, human
placental lactogen and prednisolone on
carbohydrate tolerance in normal and
subclinical diabetic subjects.
Diabetes 18: 153 (1969)
16. Glucose-tolerance tests in pregnancy.
Lancet ii: 9c (1968) [Editorial]
17. BURT,R.L. and LEAKE,N.H.: Oral glucose tolerance tests during
pregnancy and the early puerperium.
Obst. Gyn. 33: 48 (1969)
18. SILVERSTONE,F.A., POSNER,N.A., POMERANCE,W. and CRAMER,M.:
"A comparison of the rapid i.v. and oral
glucose tolerance tests in pregnancy".
in OSTMAN,J. and R.D.G.MILNER:
Diabetes - Proceedings of the sixth con-
gress of the international diabetes
federation. Excerpta Medica Foundation,
Amsterdam, Supplement: 165 (1969).
19. BAKER,D.P., HUTCHINSON,J.R. and D.L.VAUGHN:
Comparison of standard oral and rapid
intravenous glucose tolerance tests in
pregnancy.
Obst. and Gynec. 31: 475 (1968)
20. BIERMANN,E.L., DOLE,V.P. and ROBERTS,T.N.:
An abnormality of nonesterified fatty
acid metabolism in diabetes mell.
Diabetes 6: 475 (1957)
21. ZENDER,R.:
Une micro-methode automatique pour
l'analyse quantitative des aldohexoses
dans les liquides biologiques par
l'O-Toluidine
Clin.Chim. Acta. 8: 351 (1963)

22. SCHÜTZ, W.: Die Bestimmung des Blutzuckers mit o-Toluidin im Autoanalyzer.
Ärztl. Lab. 14: 500 (1968)
23. HALES, C.N. and P.J. RANDLE: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88: 137 (1963)
24. REMEIN, Q.R. and WILKERSON, H.L.: The efficiency of screening tests for diabetes.
J. Chron-Dis. 13: 6 (1961)
25. BOYNS, D.R., J.N. CROSSLEY, M.E. ABRAMS, R.J. JARRETT and H. KEEN: Oral glucose tolerance and related factors in a normal population sample.
I. Blood sugar, plasma insulin, glyceride, and cholesterol measurements and the effects of age and sex.
Brit. Med. J. 5644: 595 (1969/I)
26. HYTTEN, F. and I. LEITCH: The physiology of human pregnancy.
Blackwell Scientific Publications,
Oxford: 123 (1964)
27. FELBER, J.P. and A. VANNOTTI: Effects of fat infusion on glucose tolerance and insulin plasma levels.
Med. exp. (Basel) 10: 153 (1964)
28. BÜBER, V., J.P. FELBER und A. VANOTTI: Verbesserung der oralen Glukosetoleranz durch akute medikamentöse Verminderung der freien Fettsäuren im Plasma.
Schweiz. Med. Wschr. 98: 711 (1968)

29. RABEN, M.S. and C.H. HOLLENBERG: Effects of growth hormone on plasma fatty acids.
J. Clin. Invest. 38: 484 (1959)
30. YEN, S.S.C., N. SAMAAH and O.H. PEARSON: Growth hormone levels in pregnancy.
J. Clin. Endocrin. 27: 1341 (1967)
31. IKKOS, D., R. LUFT, C.A. GEMZELL and S. ALMQUIST:
Effect of human growth hormone on glucose tolerance and some intermediary metabolites in man. Studies in healthy subjects given human growth hormone and in patients with acromegaly.
Acta Endocrin. 39: 547 (1962)
32. ZIERLER, K.L. and D. RABINOWITZ: Roles of insulin and growth hormone, based on studies of forearm metabolism in man.
Medicine 42: 385 (1963)
33. PYKE, D.A.: Parity and the incidence of diabetes.
Lancet i: 818 (1956)
34. GARNET, J.D., E.V. HELSFEL and M.S. FIVER: One-hour intravenous glucose tolerance test.
Obst. and Gyn. 32: 249 (1968)
35. O'SULLIVAN, J.B. and C.M. MAHAN: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.
Diabetes 13: 273 (1964)
36. O'SULLIVAN, J.B.: Gestational diabetes.
N. Engl. J. Med. 264: 1082 (1961)

37. WILKERSON, H.L.C. and J.A.O'SULLIVAN: A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. Diabetes 12: 313 (1963)
38. BURT, R.L.: Glucose tolerance in pregnancy. Diabetes 11: 227 (1962)
39. HELLER, L.: In: GETZE, E.: Lehrbuch der Pathologischen Physiologie. VEB G. Fischer, Jena, 1962
40. SPELLACY, W.N., W.C.BUHI and S.A.BIRK: Human growth hormone and placental lactogen levels in midpregnancy and late postpartum. Obst. Gyn. 36: 238 (1970)
41. CONSTAM, G.R.: Die Diagnose des latenten Diabetes. Dtsch. Med. Wschr. 12: 537 (1968)
42. BENJAMIN, F.: Glucose tolerance tests in the early puerperium. Am. J. Obst. Gyn. 100: 1102 (1963)
43. FAJANS, S.S. and J.W.CONN: The early recognition of diabetes mellitus. Annals N.Y. Acad. Science 82: 208 (1959)
44. KAPLAN, S.L. and M.M.GRUNBACK: Serum chorionic, growth hormone-prolactin and serum pituitary growth hormone in mother and fetus at term. J. clin. Endocr. 25: 1370 (1965)

45. CONN, J.W.: Interpretation of the glucose tolerance test: The necessity of a standard preparatory diat.
Amer. J. Med. Sci. 199: 555 (1940)
46. VARMA, S.K., P.H. SONKSEN, K. VARMA, J.S. SOELDNER, H.A. SELKENOW and K. EMERSON: Measurement of human growth hormone in pregnancy and correlation with human placental lactogen.
J. Clin. Endocr. 32: 328 (1971)
47. MESTMAN, J.H., ANDERSON, V. and B. FACOG: Carbohydrate metabolism in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn. 93: 792 (1971)
48. Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy, 7. Auflage, Basel 1969

